This Page Is Inserted by IFW Operations and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/ŞLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents will not correct images, please do not report the images to the Image Problem Mailbox.

OPTICAL RESOLUTION OF 1-PHENYLETHYLAMINE COMPOUND

Patent Number:

JP9278718

Publication date:

1997-10-28

Inventor(s):

HAGITANI KOJU

Applicant(s)::

SUMITOMO CHEM CO LTD

Requested Patent:

☐ JP9278718 ←

Application Number: JP19960084041 19960405

Priority Number(s):

IPC Classification:

C07C211/27; C07C209/88; C07C211/29; C07C213/10; C07C217/58

EC Classification:

Equivalents:

Abstract

PROBLEM TO BE SOLVED: To easily perform optical resolution of a 1-phenylethylamine compound in high yield without using particular apparatuses.

SOLUTION: A 1-phenylethylamine compound of the formula (R<1> and R<2> are each H, a halogen, an alkoxy, a haloalkyl or nitro; * represents asymmetric carbon; R<1> and R<2> are not Cl at the same time) is subjected to optical resolution with an optically active mandelic acid in a dialkyl ether of the formula R<3> -O-R<4> (R<3> is a 1-6C alkyl; R<4> is a 4-6C alkyl).

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平9-278718

(43)公開日 平成9年(1997)10月28日

(E1) I-+ C1 6		rife of a side You and the	T3 7			Lister in the second
(51) Int.Cl. 6	識別記号	庁内整理番号	FΙ			技術表示箇所
C 0 7 C 211/27		8828-4H	C 0 7 C 211/27			
209/88		8828-4H	209/88			
211/29		8828-4H	211/29			
213/10		7457-4H	213/10			
217/58		7457-4H	217/58			
		審査請求	未請求 請求項の数5	OL	(全 5 頁)	最終頁に続く

(21)出願番号

特願平8-84041

(22)出廣日

平成8年(1996)4月5日

(71)出願人 000002093

住友化学工業株式会社

大阪府大阪市中央区北浜4丁目5番33号

(72)発明者 获谷 弘寿

大阪府高槻市塚原2丁目10番1号 住友化

学工業株式会社内

(74)代理人 弁理士 久保山 隆 (外1名)

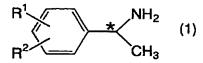
(54) 【発明の名称】 1-フェニルエチルアミン類の光学分割方法

(57)【要約】

(修正有)

【課題】 特別の設備を用いることなく容易かつ高収量で1-フェニルエチルアミン類を光学分割する方法を提供する。

【解決手段】 一般式1



 $(R^1, R^2$ は水素、ハロゲン、アルコキシ基、ハロアルキル基またはニトロ基、*は不斉炭素を示し、ただし R^1 と R^2 とが同時に塩素ではない。)の1-フェニルエチルアミン類を光学活性マンデル酸を用いて一般式(2)

 $R^3 - O - R^4$

(2)

(R³はC1~6のアルキル基、R⁴はC4~6のアルキル基を示す。)のジアルキルエーテル中で光学分割する1-フェニルエチルアミン類の光学分割方法。

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式(1)

(式中、R¹、R² はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、アルコキシ基、ハロアルキル基またはニトロ基を示し、*は不斉炭素原子を示す。ただし、R¹ とR²とが同時に塩素原子であることはない。)で示される1-フェニルエチルアミン類を光学活性マンデル酸を用いて一般式(2)

$$R^3 - O - R^4$$
 (2)

(式中、R³ は炭素数1~6のアルキル基を、R⁴ は炭素数4~6のアルキル基をそれぞれ示す。)で示されるジアルキルエーテル中で光学分割することを特徴とする1-フェニルエチルアミン類の光学分割方法。

【請求項2】一般式(1)で示される1-フェニルエチルアミン類および光学活性マンデル酸を一般式(2)で示されるジアルキルエーテルに溶解したのち、1-フェニルエチルアミン類の光学活性体と光学活性マンデル酸とのジアステレオマー塩を得、次いで該ジアステレオマー塩をアルカリ処理することを特徴とする1-フェニルエチルアミン類の光学分割方法。

【請求項3】ジアルキルエーテルがメチルーセーブチルエーテルであることを特徴とする請求項1または請求項2に記載の1ーフェニルエチルアミン類の光学分割方法。

【請求項4】ジアルキルエーテルの使用量が、1-フェニルエチルアミン類に対して2~100重量倍であることを特徴とする請求項1または請求項2に記載の1-フェニルエチルアミン類の光学分割方法。

【請求項5】光学活性マンデル酸の使用量が、1-フェニルエチルアミン類に対して0.1~1.2モル倍であることを特徴とする請求項1または請求項2に記載の1-フェニルエチルアミン類の光学分割方法。

【発明の詳細な説明】

[0001]

【発明の属する技術分野】本発明は、1-フェニルエチルアミン類の光学分割方法に関する。

[0002]

【従来の技術】1-フェニルエチルアミン類の光学活性体は医薬、農薬などの中間体として有用な化合物である。かかる1-フェニルエチルアミン類の光学活性体を得る方法としては、そのラセミ体を光学活性マンデル酸を用いて溶媒中で光学分割する方法などが一般的であり、中でも1-フェニルエチルアミン類のラセミ体と光学活性マンデル酸とを溶媒に溶解したのち、1-フェニルエチルアミン類の光学活性体と光学活性マンデル酸とのジアステレオマー塩を得、次いで該ジアステレオマー

塩をアルカリ処理する方法などが広く知られている。

【0003】従来よりジアステレオマー塩を得る際の溶媒として水(特開昭56-26848号公報)、アンモニア水(特開平6-1757号公報)、メタノール(Bull.Chem.Soc.Jpn.,66,3414(1993))を用いる方法などが提案されているが、水を用いる方法は得られたジアステレオマー塩の沪過性が悪くそれを沪過することが困難であり、アンモニア水を用いる方法はアンモニア水を取り扱うための特別の設備を必要とし、メタノールを用いる方法は目的とする光学活性1-フェニルエチルアミン類の収量が少ないため、これらの方法はいずれも工業的に十分に満足し得る方法であるとは言えなかった。

[0004]

【発明が解決しようとする課題】そこで本発明者は、特別の設備を用いることなく、容易にかつ高い収量で1-フェニルエチルアミン類を光学分割する方法を開発するべく鋭意検討した結果、本発明に至った。

[0005]

【課題を解決するための手段】すなわち本発明は、一般 式(1)

(式中、R¹、R² はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、アルコキシ基、ハロアルキル基またはニトロ基を示し、*は不斉炭素原子を示す。ただし、R¹ とR²とが同時に塩素原子であることはない。)で示される1-フェニルエチルアミン類を光学活性マンデル酸を用いて一般式(2)

$$R^3 - O - R^4$$
 (2)

(式中、R3 は炭素数1~6のアルキル基を、R4 は炭素数4~6のアルキル基をそれぞれ示す。)で示されるジアルキルエーテル中で光学分割することを特徴とする1-フェニルエチルアミン類の光学分割方法を提供するものである。

[0006]

【発明の実施の形態】本発明に適用される1-フェニルエチルアミン類において、置換基R¹、R²におけるハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子などが、アルコキシ基としてはメトキシ基、エトキシ基などが、ハロアルキル基としてはトリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリクロロメチル基などがそれぞれ例示される。

【0007】かかる1-フェニルエチルアミン類としては、例えば<math>1-フェニルエチルアミン、1-(2-フルオロフェニル)エチルアミン、1-(3-フルオロフェニル)エチルアミン、1-(2-クロロフェニル)エチルアミン、1-(3-クロロフェニル)エチルアミン、1-(3-7)エチルアミン、1-(3-7)

ブロモフェニル) エチルアミンなどの1-(モノハロ置 換フェニル) エチルアミン類、1-(2-メトキシフェ ニル) エチルアミン、1-(3-メトキシフェニル) エ チルアミンなどの1-(モノアルコキシ置換フェニル) エチルアミン類、1-(3,4-ジメトキシフェニル) エチルアミンなどの1-(ジアルコキシ置換フェニル) エチルアミン類、1-(2-トリフルオロメチルフェニ ル) エチルアミン、1-(3-トリフルオロメチルフェ ニル) エチルアミン、1-(3-ジフルオロメチルフェ ニル) エチルアミンなどの1-(ハロアルキル置換フェ ニル) エチルアミン類、1-(2-ニトロフェニル) エ チルアミン、1-(3-ニトロフェニル) エチルアミン などの1-(ニトロフェニル)エチルアミン類などが挙 げられる。これらの1-フェニルエチルアミン類はいず れもアセトフェノン類を原料とするロイカルト(Leu kert) 反応によって容易に製造することができる (Organic Reaction Vol.5, pp. 301-330(1949)).

【0008】かかる一般式(1)で示される1-フェニルエチルアミン類には*で示される不斉炭素原子を中心とする2種類の光学活性体が存在するが、本発明の方法に用いられる1-フェニルエチルアミン類はそれらの混合物であってもよいし、ラセミ体であってもよい。

【0009】光学活性マンデル酸はD-マンデル酸、L-マンデル酸のいずれであってもよく、その使用量は、1-フェニルエチルアミン類に対して通常は0.1~1.2モル倍、好ましくは0.3~1モル倍の範囲である。

【0010】一般式(2)で示されるジアルキルエーテルにおける置換基R³としてはメチル基、エチル基、ロープロピル基などの炭素数1~6のアルキル基が、置換基R⁴としてはローブチル基、セーブチル基、ローへキシル基などの炭素数4~6のアルキル基がそれぞれ挙げられる。かかるジアルキルエーテルとしては、例えばメチルーセーブチルエーテル、エチルーローブチルエーテル、メチルーローブチルエーテル、エチルーローブチルエーテルなどが挙げられ、中でもメチルーセーブチルエーテルなどが挙げられ、中でもメチルーセーブチルエーテルはとれぞれ単独または2種以上を混合して用いられ、さらには他の有機溶媒や水を含有していてもよい。かかるジアルキルエーテルの使用量は1−フェニルエチルアミン類に対して通常2~100重量倍の範囲である。

【0011】光学分割に際しては、例えば1-フェニルエチルアミン類および光学活性マンデル酸をジアルキルエーテルに溶解させたのち、1-フェニルエチルアミン類の光学活性体と光学活性マンデル酸とのジアステレオマー塩を得、次いで該ジアステレオマー塩をアルカリ処理すればよい。

【0012】1-フェニルエチルアミン類および光学活性マンデル酸をジアルキルエーテルに溶解させるに際し

ては、例えばジアルキルエーテルに1-フェニルエチルアミン類と光学活性マンデル酸とを加えて両者を溶解してもよいし、1-フェニルエチルアミン類のジアルキルエーテル溶液と光学活性マンデル酸のジアルキルエーテル溶液とを混合してもよく、さらには予め両者を反応させて得た1-フェニルエチルアミン類と光学活性マンデル酸との塩をジアルキルエーテルに溶解してもよい。溶解温度は通常15℃以上、ジアルキルエーテルの沸点以下の範囲である。

【 0 0 1 3 】溶解後、通常の方法、例えば冷却、濃縮する方法などによって、1-フェニルエチルアミン類の一方の光学活性体が優先的に光学活性マンデル酸とのジアステレオマー塩を形成し、該ジアステレオマー塩が析出するが、場合によってはそのまま静置または攪拌することによってかかるジアステレオマー塩を析出させてもよい。

【 0 0 1 4 】 ジアステレオマー塩の析出後、これを取り出し、母液と分離するが、かかるジアステレオマー塩は デ過性に優れており、通常のデ過操作などによって容易 に両者を分離することができる。

【0015】かくして得られる1-フェニルエチルアミン類の光学活性体と光学活性マンデル酸とのジアステレオマー塩は、アルカリ処理されることによって容易に1-フェニルエチルアミン類の光学活性体へ導かれる。

【0016】アルカリ処理に際して通常は水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどの塩基が用いられ、その使用量は通常ジアステレオマー塩に対して1~5モル倍の範囲である。かかる塩基は通常、水溶液として用いられ、その濃度は通常1~50重量%、好ましくは5~20重量%の範囲である。

【0017】アルカリ処理に際しては、例えば塩基の水溶液およびジアステレオマー塩を混合すればよく、処理温度は通常-10~50℃の範囲である。

【0018】かかるアルカリ処理によって1-フェニルエチルアミン類の光学活性体が生成するが、これは、場合によってはアルカリ処理後の反応混合物において層分離したものを分液する方法などによって取り出してもよいし、該反応混合物から、例えば水に不溶の有機溶媒を用いて抽出処理し、得られた有機層を溶媒留去する方法などによって容易に取り出してもよい。後者の場合、水に不溶の有機溶媒としては、例えば前記したと同様のジアルキルエーテルやジエチルエーテル、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、酢酸エチルなどのエステル系溶媒、トルエン、キシレン、クロロベンゼンなどの芳香族系溶媒などが用いられ、その使用量は先のアルカリ処理に用いたジアステレオマー塩に対して通常0.1~5重量倍の範囲である。

【0019】なお、1-フェニルエチルアミン類の光学活性体を取り出した後の反応混合物は光学活性マンデル

酸を含有するものであり、かかる光学活性マンデル酸は 該反応混合物から容易に回収し、本発明の方法に再使用 することができる。かかる光学活性マンデル酸の回収方 法としては、例えば水層に塩酸、硫酸、リン酸などの鉱 酸を加えてそのpHを0.5~2の範囲としたのち、前 記したと同様の水に不溶の有機溶媒を用いて抽出し、得 られた有機層を溶媒留去する方法などが挙げられるが、 かかる有機溶媒としてジアルキルエーテルを用いた場合 には、得られた有機層から溶媒を留去することなく本発 明の方法に再使用し得るため、好ましい。

【0020】かくして1-フェニルエチルアミン類の光学活性体が得られるが、これとの対学体である他方の光学活性体は、先の沪過操作によってジアステレオマー塩を分離した後の母液に含まれており、かかる母液から通常の方法、例えば母液を水酸化ナトリウム水溶液などのアルカリ性水溶液などを用いて洗浄したのち溶媒を留去する方法などによって容易に得ることができる。

[0021]

【発明の効果】本発明の方法によれば、特別の設備を用いることなく、容易にかつ高収量で1-フェニルエチルアミン類を光学分割することができる。

[0022]

【実施例】以下、実施例によって本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれら実施例により限定されるものではない。なお、得られた1-フェニルエチルアミン類の光学純度は、光学活性カラムを用いる高速液体クロマトグラフ分析法によって求めた。

【0023】実施例1

(RS)-1-フェニルエチルアミン56gをMTBE60gに溶解し、撹拌下、45℃に加熱し、次いで同温度で撹拌下、これにL-マンデル酸31.7gをMTBE180gに溶解して得た溶液を30分かけて加え、さらに同温度で30分間撹拌した。その後、6時間かけて20℃まで冷却して、(S)-1-フェニルエチルアミンとL-マンデル酸とのジアステレオマー塩を析出させ、次いで沪過操作によって、ジアステレオマー塩を、MTBE100gを用いて2回洗浄したのち乾燥させて、ジアステレオマー塩56.8gを得た。次いで、5%水酸化ナトリウム水溶液185gを加えて25℃で30分間撹拌後、MTBE45gを用いる抽出を2回行い、有機層を合わせたのち溶媒を留去して、(S)-1-フェニルエチルアミン25.2g(87%ee)を得た。

【0024】上記で得た母液とジアステレオマー塩を洗浄したのちの洗液とを合わせ、5%水酸化ナトリウム水溶液18gを加えたのち、MTBE30gを用いる抽出処理を2回行い、有機層を合わせたのち溶媒を留去して、(R)-1-フェニルエチルアミン30.8g(70.4%ee)を得た。

【0025】実施例2

(RS)-1-(2-フルオロフェニル)エチルアミン 5gをMTBE10gに溶解し、これを攪拌下、45℃ に加熱したのち、同温度下で攪拌しながらこれにL-マ ンデル酸2.46gをMTBE30gに溶解して得た溶 液を30分かけて滴下して加え、さらに30分間攪拌し たのち、3時間かけて20℃まで冷却して、(S)-1 - (2-フルオロフェニル) エチルアミンと L-マンデ ル酸とのジアステレオマー塩を析出させ、次いで沪過操 作によって、ジアステレオマー塩を得、同時に母液を得 た。このジアステレオマー塩を、MTBE10gを用い て2回洗浄したのち乾燥して、ジアステレオマー塩4. 6gを得た。次いで、5%水酸化ナトリウム水溶液16 gを加えて25℃で30分間攪拌後、MTBE10gを 用いる抽出を2回行い、有機層を合わせたのち溶媒を留 去して、(S)-1-(2-フルオロフェニル)エチル アミン2.2g(87.2%ee)を得た。

【0026】上記で得た母液とジアステレオマー塩を洗 浄したのちの洗液とを合わせ、5%水酸化ナトリウム水 溶液13gを用いて洗浄したのち溶媒を留去して、

(R)-1-(2-フルオロフェニル) エチルアミン 2.8g(71.6%ee)を得た。

【0027】実施例3

(RS)-1-(3-メトキシフェニル) エチルアミン 5gをMTBE20gに溶解し、これを攪拌下、50℃ に加熱したのち、同温度下で攪拌しながらこれにL-マ ンデル酸2gをMTBE20gに溶解して得た溶液を3 0分かけて滴下して加え、さらに30分間撹拌したの ち、3時間かけて20℃まで冷却して、(S)-1-(3-メトキシフェニル) エチルアミンとしーマンデル 酸とのジアステレオマー塩を析出させ、次いで沪過操作 によって、ジアステレオマー塩を得、同時に母液を得 た。このジアステレオマー塩を、MTBE10gを用い て2回洗浄したのち乾燥して、ジアステレオマー塩4. 1gを得た。次いで、5%水酸化ナトリウム水溶液16 gを加えて25℃で30分間攪拌後、MTBE10gを 用いる抽出を2回行い、有機層を合わせたのち溶媒を留 去して、(S)-1-(3-メトキシフェニル)エチル アミン2g(55.4%ee)を得た。

【0028】上記で得た母液とジアステレオマー塩を洗浄したのちの洗液と合わせ、5%水酸化ナトリウム水溶液13gを用いて洗浄したのち溶媒を留去して、(R) -1-(3-xトキシフェニル)エチルアミン3g(43.8%ee)を得た。

【0029】比較例1

(RS) -1-(3-X)トキシフェニル) エチルアミン 5g、L-マンデル酸2gおよびメタノール13gを混合して得た溶液を60℃に加熱し、同温度下、30分間 攪拌した。3時間かけて20℃まで冷却しながら、30℃になった時点で種晶として(S) <math>-1-(3-X)キシフェニル) エチルアミン(光学純度(S) 体99.9

%、(R)体0.1%)とL-マンデル酸とのジアステレオマー塩0.01gを加えた。20℃に冷却後、沪過操作によって(S)-1-(3-メトキシフェニル)エチルアミンとL-マンデル酸とのジアステレオマー塩を得、同時に母液を得た。このジアステレオマー塩をメタノール3gを用いて1回洗浄したのち乾燥して、ジアステレオマー塩1.2gを得た。次いで、5%水酸化ナトリウム水溶液10gを加えて25℃で30分間攪拌後、トルエン10gを用いる抽出を2回行い、有機層を合わせたのち溶媒を留去して、(S)-1-(3-メトキシフェニル)エチルアミン0.6g(88.2%ee)を得た。

【0030】上記で得た母液とジアステレオマー塩を洗浄したのちの洗液とを合わせ、トルエン10gを加えたのち、5%水酸化ナトリウム水溶液13gを用いて洗浄し、溶媒を留去して、(R)-1-(3-メトキシフェニル)エチルアミン4.4g(12.2%ee)を得た。

【0031】実施例4

(RS)-1-(2-ニトロフェニル)エチルアミン 3. 1gをMTBE15gに溶解し、これを攪拌下、4 5℃に加熱したのち、同温度下で撹拌しながらこれにし ーマンデル酸1.3gをMTBE15gに溶解して得た 溶液を30分かけて滴下して加え、さらに30分間攪拌 したのち、3時間かけて20℃まで冷却して、(S) -1-(2-ニトロフェニル)エチルアミンとL-マンデ ル酸とのジアステレオマー塩を析出させ、次いで沪過操 作によって、ジアステレオマー塩を得、同時に母液を得 た。このジアステレオマー塩を、MTBE5gを用いて 2回洗浄したのち乾燥して、ジアステレオマー塩2.4 gを得た。次いで、5%水酸化ナトリウム水溶液10g を加えて25℃で30分間攪拌後、MTBE10gを用 いる抽出を2回行い、有機層を合わせたのち溶媒を留去 して、(S)-1-(2-ニトロフェニル)エチルアミ ン1.3g(90.4%ee)を得た。

【0032】上記で得た母液とジアステレオマー塩を洗浄したのちの洗液とを合わせ、5%水酸化ナトリウム水溶液10gを用い洗浄したのち溶媒を留去して、(R)-1-(2-二トロフェニル)エチルアミン1.8g(61.6%ee)を得た。

【0033】実施例5

(RS)-1-(3-トリフルオロメチルフェニル) エ チルアミン4gをMTBE20gに溶解し、これを攪拌 下、45 に加熱したのち、同温度下で撹拌しながらこれにレーマンデル酸1.6gをMTBE15gに溶解して得た溶液を30分かけて滴下して加え、さらに30分間撹拌したのち、3時間かけて20 でまで冷却して、(S) -1-(3-1) リフルオロメチルフェニル) エチ

(S)-1-(3-トリフルオロメチルフェニル) エチルアミンと L-マンデル酸とのジアステレオマー塩を析出させ、次いで沪過操作によって、ジアステレオマー塩を得、同時に母液を得た。このジアステレオマー塩を、MTBE5gを用いて2回洗浄したのち乾燥して、ジアステレオマー塩3.3gを得た。次いで、5%水酸化ナトリウム水溶液10gを加えて25℃で30分間攪拌後、MTBE10gを用いる抽出を2回行い、有機層を合わせたのち溶媒を留去して、(S)-1-(3-トリフルオロメチルフェニル) エチルアミン1.8g(60%ee)を得た。

【0034】上記で得た母液とジアステレオマー塩を洗浄したのちの洗液とを合わせ、5%水酸化ナトリウム水溶液10gを用いて洗浄し、溶媒を留去して、(R)-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)エチルアミン2.2g(50%ee)を得た。

【0035】実施例6

(RS) -1-(3,4-ジメトキシフェニル) エチルアミン20gをMTBE30gに溶解し、これを攪拌下、45℃に加熱したのち、同温度下で攪拌しながらこれにL-マンデル酸7.6gをMTBE80gに溶解して得た溶液を30分かけて滴下して加え、さらに30分間攪拌したのち、3時間かけて20℃まで冷却して、

(R) -1-(3,4-ジメトキシフェニル) エチルアミンとL-マンデル酸とのジアステレオマー塩を析出させ、次いで沪過操作によって、ジアステレオマー塩を得、同時に母液を得た。このジアステレオマー塩を、MTBE30gを用いて2回洗浄したのち乾燥して、ジアステレオマー塩16.6gを得た。次いで、15%水酸化ナトリウム水溶液18gを加えて25℃で30分間攪拌後、MTBE20gを用いる抽出を2回行い、有機層を合わせたのち溶媒を留去して、(R) -1-(3,4-ジメトキシフェニル) エチルアミン8.8g(50.8%ee)を得た。

【0036】上記で得た母液とジアステレオマー塩を洗浄したのちの洗液とを合わせ、5%水酸化ナトリウム水溶液50gを用いて洗浄し、溶媒を留去して、(S) – 1-(3, 4-ジメトキシフェニル) エチルアミン 1.2g(62.4%ee) を得た。

フロントページの続き